

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
RESIDÊNCIA MÉDICA DE GASTROENTEROLOGIA

BRUNA SCARDINI DOMINGUES

**DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) REFRATÁRIA AO  
INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS (IBP):  
REVISÃO DA LITERATURA**

VITÓRIA  
2019

BRUNA SCARDINI DOMINGUES

**DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE) REFRATÁRIA AO  
INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS (IBP):  
REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Dra. Thaisa de Moraes  
Ribeiro Espírito Santo

VITÓRIA  
2019

*Agradeço a Deus por ter me dado capacidade de vencer mais essa etapa da minha formação. Aos meus pais, avós e irmão, por confiarem em mim, estarem sempre ao meu lado e não medirem esforços para que eu alcançasse todos os meus sonhos. Aos professores por todos os ensinamentos compartilhados.*

## RESUMO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição crônica altamente prevalente onde o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago provoca sintomas, podendo causar lesão esofágica e complicações subsequentes. Inibidores da bomba de prótons (IBP) continuam sendo a base da terapia para a supressão ácida. Apesar de sua eficácia, proporções significativas de pacientes com DRGE respondem parcialmente ou não respondem à terapia com IBP. Causas potenciais de refratariedade incluem não-adesão ao tratamento, doenças funcionais do esôfago, refluxo não-ácido, distúrbios de motilidade e alterações no metabolismo do IBP. Outras doenças, como acalasia, esofagite eosinofílica (EoE) e câncer de esôfago, também devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais. A base da avaliação de um paciente com DRGE refratária é a endoscopia digestiva alta (EDA) e a monitoração do pH, de preferência por impedância-pHmetria, para esclarecer a natureza de qualquer refluxo residual. Há algumas opções de tratamento através de medicamentos e de procedimentos, sejam endoscópicos ou cirúrgicos, os quais devem ser selecionados de acordo com o mecanismo responsável pela falha do IBP.

Palavras-chave: Doença do refluxo gastroesofágico; Doença do refluxo gastroesofágico refratária; Inibidor de bomba de prótons; falha do inibidor de bomba de prótons

## **ABSTRACT**

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a very prevalent chronic condition that develops when the reflux of stomach contents to the esophagus causes troublesome symptoms, which may cause esophageal lesion and subsequent complications. Proton pump inhibitors (PPI) remain the mainstay of therapy for acid suppression. Despite their efficacy, significant proportions of GERD patients are either partial or non-responders to PPI therapy. The causes of PPI-refractory GERD include poor compliance to PPI, functional esophagus disorders, weakly acidic reflux, motility disorders and factors related to PPI metabolism. Other diseases, such as achalasia, eosinophilic esophagitis (EoE) and esophageal cancer, should also be considered as differential diagnosis. The basis of the evaluation of a patient with refractory GERD is upper endoscopy (EDA) and pH monitoring, preferably impedance-pH monitoring, to clarify the quality of any residual reflux. There are some options of pharmacologic and procedural interventions, whether endoscopic or surgical, that should be selected based on the underlying mechanism of PPI failure.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux disease; Refractory gastroesophageal reflux disease; Proton pump inhibitors; Proton pump inhibitors failure

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algoritmo para avaliação da DRGE refratária .....	21
Figura 2 - Tratamento da junção esofagogástrica com o sistema Stretta <sup>®</sup> ..	32
Figura 3 - Fundoplicatura transoral com o Dispositivo EsophyX <sup>®</sup> .....	33

## LISTA DE SIGLAS

ADT	Antidepressivo tricíclico
ARH2	Antagonista do receptor H2 da histamina
CYP2C19	Citocromo P450 2C19
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DRNE	Doença do refluxo não erosiva
EDA	Endoscopia digestiva alta
EAE	Exposição ácida esofágica
EB	Esôfago de Barrett
EE	Esofagite erosiva
EEl	Esfíncter esofageano inferior
EoE	Esofagite eosinofílica
ESO	Esomeprazol
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
IBP	Inibidor de bomba de prótons
ISRS	Inibidor seletivo da receptação de serotonina
NAB	Escape ácido noturno
OME	Omeprazol
RBZ	Rabeprazol
RDGE	Refluxo duodenogastroesofágico
RGE	Refluxo gastroesofágico
TIF	Funduplicatura transoral

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	8
2. Justificativa .....	10
3. Objetivo .....	11
4. Material e métodos .....	12
5. Revisão da literatura .....	13
5.1 Definição .....	13
5.2 Causas de refratariedade .....	13
5.3 Diagnóstico .....	20
5.4 Tratamento .....	25
6. Conclusão .....	34
7. Referências bibliográficas .....	35



## 1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um dos distúrbios mais prevalentes na prática médica, sendo uma das doenças mais comum encontrada pelo gastroenterologista<sup>1,2</sup>. As estimativas de prevalência mostram uma variação geográfica considerável, com taxa estimada de 20% na população adulta dos Estados Unidos (EUA) e da Europa, enquanto no Brasil está ao redor de 12%, sendo inferiores a 10% apenas no leste da Ásia<sup>3,4</sup>.

O I Consenso Brasileiro sobre Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) define essa afecção como uma doença crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas esofágicos ou extra-esofágicos, associados ou não a lesões teciduais. As manifestações clínicas consideradas típicas da DRGE são a pirose e a regurgitação, sendo que quando as duas queixas coexistem, a possibilidade de o paciente ter DRGE é superior a 90%. Por outro lado, a ausência de sintomas típicos não exclui o diagnóstico da doença. São descritas numerosas manifestações atípicas associadas ao refluxo gastroesofágico, como: dor torácica não cardíaca, globus faríngeo, asma, tosse crônica, bronquite, pneumonia recorrente, rouquidão, pigarro, laringite e faringite. Pacientes com manifestações atípicas frequentemente não apresentam sintomas típicos de refluxo<sup>4</sup>.

A DRGE pode ser classificada pela presença ou ausência de erosões; os sintomas de DRGE na ausência de erosões ao exame endoscópico constituem a doença do refluxo não erosiva (DRNE), enquanto os sintomas com presença de erosões constituem esofagite erosiva (EE). A DRNE é a forma mais comum de DRGE a nível mundial, e esses pacientes geralmente apresentam taxas de resposta mais baixas ao inibidor de bomba de prótons (IBP), representando a maior proporção de pacientes com pirose refratária<sup>3,5</sup>. Por outro lado, indivíduos com EE, que compõem 30-40% dos pacientes com DRGE, são muito mais propensos a ter uma resposta ao IBP, com uma taxa de resposta de 56% em 4 semanas quando tratados com um IBP administrado uma vez ao dia<sup>5</sup>.

O tratamento empírico com um inibidor de bomba de prótons (IBP) pode ser considerado em pacientes com manifestações típicas, com menos de 40 anos de idade e sem sinais de alarme (disfagia, odinofagia, anemia, emagrecimento,

hemorragia gastrointestinal, história familiar de neoplasia, náusea e vômitos recorrentes). Nesses casos, é prescrito um IBP em dose plena diária por 4 a 8 semanas, como conduta inicial. A resposta satisfatória, com remissão dos sintomas, sugere o diagnóstico de DRGE<sup>4</sup>. Aproximadamente 70% dos pacientes com DRGE apresentam sintomas crônicos ou recidivantes e necessitam de terapia com IBPs de forma contínua, intermitente ou por demanda<sup>6</sup>. A endoscopia digestiva alta (EDA) é recomendada na presença de sinais de alarme e para triagem de pacientes com alto risco de complicações, as quais são caracterizadas por estenoses, esofagite erosiva, esôfago de Barret e adenocarcinoma<sup>1</sup>.

Apesar da eficácia dos IBP, estima-se que 20 a 40% dos pacientes com sintomas sugestivos de DRGE não respondem ou respondem parcialmente ao tratamento, sendo considerados refratários. Esses pacientes devem ser avaliados quanto aos mecanismos que podem levar a falha do IBP<sup>5</sup>. O primeiro passo é avaliar a adesão e conformidade ao tratamento, assegurar o diagnóstico e diferenciá-lo de outras condições, como hipersensibilidade ao refluxo, pirose funcional, acalasia, esofagite eosinofílica ou neoplasia<sup>6</sup>. Pacientes com sintomas persistentes de DRGE apesar da otimização da terapia com IBP necessitam de maior investigação através da realização de EDA e monitorização ambulatorial de pH, preferencialmente por impedância-pHmetria, que representa o novo padrão ouro para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico, sendo capaz de caracterizar a natureza física (líquido, gasoso ou misto) e química (ácido, não-ácido e levemente ácido) do material refluído<sup>1,4</sup>. O tratamento da DRGE refratária pode ser realizado através do uso de medicamentos adjuvantes, como procinéticos, baclofeno, neuromoduladores, alginatos e antagonistas dos receptores de histamina-2 (ARH2). Além disso, há opções de tratamento através de procedimentos cirúrgicos e endoscópicos, os quais devem ser indicados de forma muito criteriosa, sendo necessária uma seleção cuidadosa dos pacientes<sup>7</sup>.

## **2 JUSTIFICATIVA**

A DRGE refratária ao IBP é um problema que afeta até 40% dos pacientes com DRGE, sendo um desafio comum enfrentado pelos médicos gastroenterologistas. É de fundamental importância que esses profissionais saibam realizar uma abordagem adequada desse paciente, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida.

### **3 OBJETIVO**

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a doença do refluxo gastroesofágico refratária ao IBP, com a finalidade de orientar uma abordagem diagnóstica adequada, além de revisar os mecanismos associados à falha do IBP e discutir as opções terapêuticas para aqueles pacientes que não respondem à terapia com essa medicação.

#### **4 MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> de abril de 2018 até outubro de 2018), buscando com os localizadores “Refractory Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)”, no período de 2006 a 2018. Foram encontrados 764 artigos, sendo selecionados 17 artigos pela autora para elaboração da revisão. Além dos artigos selecionados, foi utilizado o Sleisenger & Fordtran - Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado de 2013.

## **5 REVISÃO DA LITERATURA**

### **5.1 DEFINIÇÃO**

Embora os IBPs sejam atualmente o tratamento mais eficaz para a DRGE e suas complicações, até 40% dos pacientes com doença do refluxo não-erosiva (DRNE) permanecem sintomáticos na terapia padrão, e aproximadamente 10-15% dos pacientes com esofagite erosiva (EE) não alcançam remissão completa após 8 semanas de tratamento com IBP. Esses pacientes são considerados portadores de DRGE refratária, que é geralmente definida como a presença de sintomas persistentes (azia e/ou regurgitação) e evidência objetiva de refluxo apesar do uso de IBP em dose dobrada durante pelo menos 12 semanas de tratamento<sup>7</sup>.

### **5.2 CAUSAS DE REFRATARIEDADE**

Existem muitas causas potenciais de DRGE refratária que variam em incidência, importância clínica, gravidade e frequência dos sintomas. A falta de conformidade e adesão deve ser avaliada antes de prosseguir a avaliação. Os mecanismos mais comuns para os sintomas refratários incluem distúrbios funcionais do esôfago (pirose funcional e hipersensibilidade ao refluxo), refluxo fracamente ácido e refluxo ácido residual. Fatores relacionados ao metabolismo e biodisponibilidade desempenham um papel limitado na falha do IBP. Sintomas semelhantes à DRGE podem também ser decorrentes de uma variedade de outros distúrbios, como esofagite eosinofílica (EoE), esofagite infecciosa e acalasia, que devem ser considerados no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas persistentes<sup>7</sup>.

#### **5.2.1 USO INADEQUADO DA DROGA**

Em casos de refratariedade, o primeiro passo é conferir se o paciente está usando o IBP prescrito de modo correto, avaliando tanto a dosagem quanto o momento da administração da medicação. Estudos constataram que a adesão ao IBP é bastante baixa em pacientes com DRGE, com adesão de apenas 55%

um mês após receber a prescrição inicial, com redução adicional para apenas 30% aos seis meses<sup>5</sup>. Vários estudos também mostram que os pacientes não usam IBP no horário adequado. Um estudo de 100 pacientes com sintomas persistentes de DRGE mostrou que apenas 8% relataram uso da medicação 30 a 60 minutos antes das refeições<sup>7</sup>. Motivos comuns de não adesão incluem: ausência de sintomas, esquecimento, alteração do horário de uso, intolerância ao fármaco e falta de conhecimento ou desinformação sobre a medicação. Convém destacar que muitas vezes o próprio médico prescreve o IBP de modo errado, não dando instruções ou dizendo que o horário da medicação não é importante, ou orientando o paciente a tomar com ou após a alimentação<sup>2</sup>.

### 5.2.2 SUPRESSÃO ÁCIDA INCOMPLETA

Os IBPs são metabolizados no fígado principalmente pelo citocromo P450 2C19 (CYP2C19) e, em menor grau, pelo citocromo P450 3A4<sup>7</sup>. A atividade do CYP2C19 é determinada, em certo grau, por um polimorfismo genético, que será responsável pela velocidade na qual os IBPs serão metabolizados. Metabolizadores rápidos, os quais são homozigotos para uma mutação do CYP2C19, têm menores níveis plasmáticos de IBP e, conseqüentemente, menor pH intra-gástrico em comparação com metabolizadores lentos ou intermediários, nos quais os IBPs são metabolizados mais lentamente e sua ação é mais duradoura. É interessante observar que o padrão genético do metabolismo rápido dos IBPs é mais comum em asiáticos (12%-20%) do que na população caucasiana ocidental (3%-6%)<sup>8</sup>. Espera-se que os metabolizadores rápidos mostrem diminuição da supressão ácida em resposta à terapia com IBP.

Existem determinados tipos de IBPs que são mais independentes do metabolismo do *CYP2C19* e podem fornecer uma melhor supressão ácida no metabolizador rápido. O rabeprazol (RBZ) é metabolizado principalmente através de vias não enzimáticas com apenas um envolvimento menor do *CYP2C19*. Esomeprazol (ESO), o isômero S do omeprazol (OME), é mais metabolizado seletivamente por *CYP3A4* do que o *CYP2C19* e também pode inibir o *CYP2C19*, permitindo maiores efeitos supressores do ácido no metabolizador rápido<sup>9</sup>.

Cerca de 10 a 15% dos pacientes refratários ao IBP apresentam sintomas decorrentes de refluxos ácidos que não foram adequadamente bloqueados pela droga em uso. Nesses casos, é recomendado inicialmente aumentar a dose do IBP (dose plena duas vezes ao dia) e naqueles que não responderem bem a essa medida inicial, realizar a troca para um outro IBP<sup>1</sup>. Assim, seria razoável avaliar o genótipo do paciente ou mudar para um IBP independente de *CYP2C19* para otimizar a supressão de ácido em casos de não-resposta ao IBP e exposição persistente a ácido patológico. Isso pode explicar a melhora dos sintomas de DRGE e a qualidade de vida em pacientes com sintomas persistentes, apesar do uso de IBP, após terem mudado para o esomeprazol<sup>9</sup>. Um ensaio clínico randomizado controlado em pacientes com sintomas persistentes de DRGE apesar do uso de uma dose única diária de IBP, mostrou que aumentar a dose de IBP para duas vezes ao dia ou mudar para outro IBP, ambos resultaram em melhora sintomática em cerca de 20% dos pacientes, sem uma clara vantagem de uma estratégia em relação a outra<sup>10</sup>.

### 5.2.3 PIROSE FUNCIONAL

A pirose funcional é uma das causas mais comuns de falha do tratamento com IBP. Estima-se que até 58 por cento dos doentes com pirose persistente, apesar da terapêutica com IBP, tenham pirose funcional<sup>8</sup>. O comitê de Roma IV define a pirose funcional como dor retroesternal em queimação, na ausência de anormalidades estruturais, refluxo ácido patológico ou distúrbios de motilidade do esôfago, e que não é aliviada pela terapia anti-secretora ideal. Além disso, não deve haver relação temporal entre a queixa (pirose) e o refluxo<sup>5,7</sup>. Os mecanismos subjacentes responsáveis pelos sintomas na pirose funcional ainda precisam ser elucidados. Comorbidades psicológicas podem fornecer uma explicação para a pirose funcional. Pacientes com correlação pobre de sintomas com eventos de refluxo ácido exibem um alto nível de ansiedade e/ou depressão quando comparados com pacientes que demonstram uma estreita correlação entre sintomas e eventos de refluxo ácido<sup>8</sup>. Neste grupo de pacientes são recomendadas opções alternativas de tratamento, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos (ADTs)<sup>5</sup>.



#### 5.2.4 HIPERSENSIBILIDADE AO REFLUXO

De acordo com os critérios de Roma IV, um diagnóstico de hipersensibilidade ao refluxo requer que todos os critérios a seguir sejam preenchidos nos últimos três meses com o início dos sintomas pelo menos seis meses antes do diagnóstico: relação temporal entre os sintomas retrosternais (azia ou dor torácica) e os eventos de refluxo apesar da exposição ácida dentro da faixa fisiológica; EDA normal e ausência de evidências de que a esofagite eosinofílica é a causa dos sintomas; e ausência de grandes distúrbios motores esofágicos<sup>8</sup>. A hipersensibilidade ao refluxo envolve a percepção de “refluxo não patológico”, que pode incluir episódios de refluxo não ácido; estes podem ser influenciados pelo grau de distensão esofágica e/ou maiores volumes de refluxo<sup>5</sup>. O mecanismo de hipersensibilidade ao refluxo não é claro, mas provavelmente envolve sensibilização periférica e central via espaços intracelulares dilatados e exposição de nervos subepiteliais ao ácido. Também pode ser influenciado pelo estresse, que pode alterar o processamento cerebral da sensação, a atividade nervosa autonômica, a liberação de cortisol e as vias envolvidas na transmissão espinhal dos sinais nociceptivos<sup>7</sup>. A hipersensibilidade ao refluxo geralmente melhora com a administração de moduladores da dor, como ADTs (por exemplo, amitriptilina) e ISRS (por exemplo, fluoxetina) em doses menores do que as utilizadas como antidepressivos. A psicoterapia também pode ser benéfica, embora não existam estudos que permitam sua indicação com base em evidências científicas<sup>8</sup>.

#### 5.2.5 DOENÇA PSIQUIÁTRICA

Estados estressantes, emocionais e psicológicos, além de distúrbios do sono, são fatores concomitantes que podem levar ao fracasso do tratamento, tanto pela falta de adesão ao regime de IBP quanto pela alteração da resposta ao tratamento. Em um estudo de Van der Velden *et al.*, verificou-se que 73% dos pacientes com falha do tratamento com IBP tinham problemas de saúde mental com somatização, em comparação com 15% dos pacientes que responderam ao tratamento. A somatização e os problemas psicológicos também têm sido relacionados à piora da intensidade dos sintomas e maior

desconforto com estudos de distensão do balão e do ácido esofágico. Comorbidades psicológicas podem alterar a função motora e a percepção esofágica, permitindo que estímulos de baixa intensidade no esôfago sejam percebidos como dolorosos<sup>5</sup>. Conseqüentemente, as comorbidades psicológicas podem ter um papel importante na falha do tratamento, e as abordagens de tratamento que se concentram em problemas psicossociais devem ajudar a melhorar a resposta desses pacientes aos IBPs<sup>7</sup>.

### **5.2.6 REFLUXO NÃO ÁCIDO**

O refluxo não ácido pode ser dividido em refluxo “fracamente ácido” e refluxo alcalino. O refluxo “fracamente ácido” envolve o refluxo do conteúdo gástrico com um pH entre 4 e 6,5, enquanto o refluxo alcalino, que apresenta um pH > 6,5, é representado pelo refluxo do conteúdo duodenal para o esôfago, que pode ser potencialmente diagnosticado medindo-se o nível de bilirrubina no refluxo<sup>8</sup>. O refluxo biliar é incomum, representando apenas 10 a 15% do refluxo não ácido<sup>5,7</sup>. Os resultados da observação de pacientes com DRGE em tratamento com IBP administrados duas vezes ao dia sugerem que 20% a 40% deles apresentam refluxo não ácido, o que provavelmente contribui para a persistência dos sintomas<sup>8</sup>.

### **5.2.7 ESCAPE ÁCIDO NOTURNO (NAB)**

A secreção de ácido gástrico segue um ritmo circadiano, com uma diminuição do pH intragástrico durante o período de jejum noturno, e um aumento em direção ao amanhecer e pós-prandial. O escape ácido noturno (NAB) é definido como uma queda do pH gástrico < 4 por pelo menos 1 hora durante a noite nos pacientes em uso de IBP duas vezes ao dia<sup>2</sup>. É um fenômeno muito comum, ocorrendo em 75% destes pacientes<sup>7</sup>.

Uma revisão Cochrane de 2009 descobriu que a terapia adicional com antagonista do receptor H<sub>2</sub> da histamina (ARH<sub>2</sub>) na hora de dormir aumenta a duração e o grau de pH intragástrico; no entanto, a revisão não abordou a exposição ácida esofágica (EAE) ou o controle dos sintomas. Em um estudo de coorte retrospectivo, a adição de ranitidina 300mg noturna ou 40mg de

famotidina melhorou os sintomas gerais (72%) e os sintomas noturnos (74%); no entanto, 13% interromperam o tratamento com ARH2 após 1 mês devido à taquifilaxia. Quando comparada à IBP sozinho, a adição de ARH2 noturna no paciente não respondedor ao IBP reduziu significativamente o avanço do ácido noturno (17% vs 64%) e o percentual do pH intragástrico < 4 (18% vs 31,5%). A EAE (1,9 vs 3,3) e índice de sintomas positivos para refluxo ácido (0% vs 10%) foram menores, mas não significativamente diferentes<sup>9</sup>.

Em um estudo de DRGE refratário, 37 de 52 pacientes apresentavam NAB, mas apenas 17 tinham sintomas de DRGE. Além disso, houve um número semelhante de sintomas em pacientes com e sem NAB. Outro estudo descobriu que a adição de ranitidina ao omeprazol duas vezes ao dia não melhorou os sintomas noturnos de azia ou a qualidade do sono, apesar das reduções na NAB. Dessa forma, provavelmente o NAB não desempenha um papel na DRGE refratária<sup>7</sup>.

### **5.2.8 BOLSA DE ÁCIDO**

A bolsa de ácido traduz a presença de uma camada de ácido (pH = 1,6) sobrenadando a superfície do conteúdo gástrico, imediatamente abaixo da junção esofagogástrica. A sua formação, no estômago proximal, resultaria da deficiente mistura do ácido produzido pelo estímulo alimentar com o quimo, condicionada pela motilidade relativamente quiescente daquela região gástrica, na qual a função de acomodação prevalece sobre as contrações peristálticas, favorecendo, assim, uma deposição em camada. A bolsa de ácido, cujo volume pode atingir 70 ml, constituiria, deste modo, um evento fisiológico, que se inicia 15 minutos após as refeições e dura mais de 2 horas<sup>11</sup>. Esta bolsa pode migrar para o esôfago e causar sintomas de refluxo ácido pós-prandial, porém os estudos mostram que ela tem um papel limitado na DRGE refratária<sup>7,8</sup>. Embora o uso de IBP possa alterar a localização ou reduzir o tamanho da bolsa, um dos únicos estudos que investigou esse mecanismo não encontrou diferença na localização ou no pH da bolsa de ácido entre respondedores de IBP e respondedores parciais ou não respondedores<sup>7</sup>.

### **5.2.9 ESVAZIAMENTO GÁSTRICO RETARDADO**

O esvaziamento gástrico retardado, também conhecido como gastroparesia, é caracterizado por uma lentificação na passagem de alimentos pelo estômago na ausência de uma obstrução mecânica. Na DRGE refratária, o papel do esvaziamento gástrico retardado, que deveria teoricamente levar a eventos de refluxo maiores ou mais frequentes, permanece incerto. As causas mais comuns de gastroparesia são: distúrbios metabólicos (diabetes, hipotireoidismo, uremia), colagenoses, doenças neurológicas (doença de Parkinson, esclerose múltipla), pós operatório de cirurgias abdominais, distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), medicamentos (anticolinérgicos, antidepressivos, agonistas beta-adrenérgicos, agonistas dopaminérgicos, opióides), dispepsia funcional e gastroparesia idiopática.

Um estudo de 66 pacientes com DRGE refratária que foram submetidos a estudos de esvaziamento gástrico não encontrou diferença estatística entre os pacientes com gastroparesia e os pacientes controles em relação ao número total ou duração dos eventos de refluxo ácido e não-ácido. No entanto, um estudo menor descobriu que, após 8 semanas de tratamento com IBP, pacientes com sintomas persistentes e EE apresentavam mais esvaziamento gástrico anormal, em comparação com pacientes com EE, mas sem sintomas persistentes. Uma possível associação entre esvaziamento gástrico e DRGE refratária também foi demonstrada em um pequeno estudo no qual 88% dos pacientes que apresentaram melhora nos sintomas de gastroparesia também relataram redução dos sintomas de DRGE<sup>7</sup>.

### **5.2.10 ESOFAGITE EOSINOFÍLICA (EoE)**

A Esofagite eosinofica (EoE) deve ser considerada no diagnóstico diferencial daqueles com DRGE refratários ao tratamento, pois estes doentes geralmente não respondem a terapia com IBP uma ou duas vezes por dia, e, geralmente, requerem uma avaliação mais profunda com endoscopia digestiva alta. Os pacientes mais comumente acometidos pela EoE são os jovens do sexo masculino, que muitas vezes apresentam alergias alimentares e/ou asma associadas, além de história de disfagia ocasional com sólidos e/ou impactação

alimentar. Para diagnosticar a EEO, deve ser realizada uma endoscopia, que pode demonstrar anéis esofágicos, exsudatos esbraquiçados e sulcos longitudinais, além da realização de biópsias esofágicas proximal e distal, com evidência de mais de 15 eosinófilos por campo de maior aumento<sup>5</sup>.

A relação entre DRGE e EoE, uma doença crônica imunomediada caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e inflamação eosinofílica, é complexa. Distinguir a EoE da DRGE é um desafio, pois ambas as condições envolvem azia, dor torácica, disfagia e eosinofilia esofágica, que podem responder aos IBPs. Atualmente, não está claro se DRGE e EoE existem independentemente ou uma pode causar a outra. A prevalência relatada de EoE em pacientes com DRGE refratária é limitada e variável, com estimativas variando de 1% a 15%. Em um estudo de 130 pacientes com pirose e/ou regurgitação persistente, apesar de receberem 6 semanas de tratamento com omeprazol, apenas um paciente apresentou lesões na endoscopia digestiva alta sugestivas de EoE. Da mesma forma, um estudo com 105 pacientes com pirose resistente a IBP revelou que apenas 0,9% dos pacientes tiveram EoE na endoscopia digestiva alta<sup>7</sup>.

### **5.2.11 CAUSAS NÃO RELACIONADAS A DRGE**

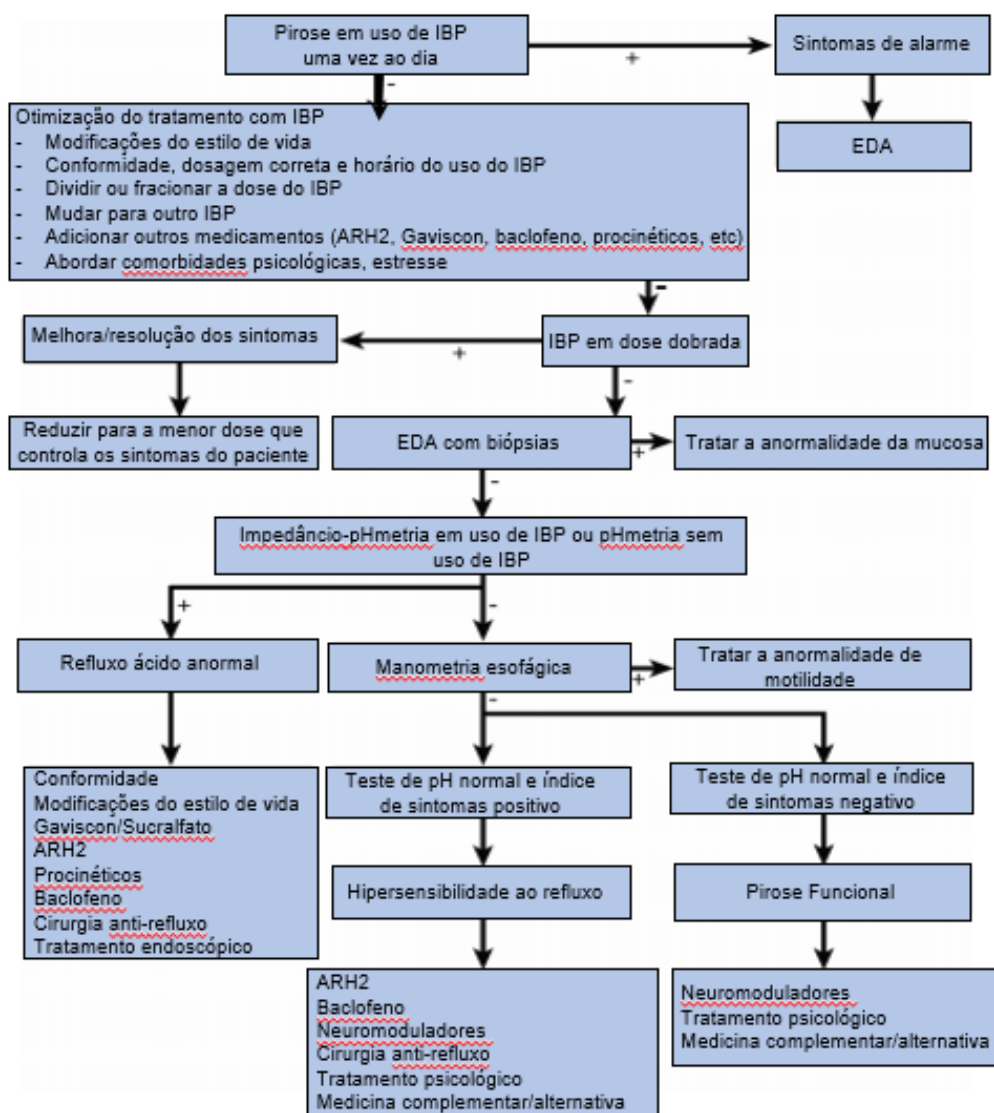
Um dos passos iniciais na análise da refratariedade é avaliar se, efetivamente, há DRGE comprovada, pois pacientes com outras afecções que também podem se manifestar com pirose e regurgitação, podem ser equivocadamente diagnosticados com DRGE. Nesses casos, o problema não é o tratamento, mas, sim, o diagnóstico<sup>1</sup>.

Estas doenças incluem acalasia, síndrome de Zollinger-Ellison, doenças dermatológicas autoimunes com manifestações esofágicas (dermatomiosite, esclerodermia, líquen plano), esofagite infecciosa (como candidíase, citomegalovírus e herpes simples), esofagite medicamentosa, câncer de esôfago, uso de anti-inflamatórios não esteroides, síndrome da ruminação, esofagite induzida por radiação e ingestão de agentes cáusticos<sup>7</sup>.

### 5.3 DIAGNÓSTICO

Pacientes com sintomas persistentes de DRGE, apesar da otimização da terapia com IBP, necessitam de maior investigação<sup>12</sup>, conforme mostrado na figura 1.

Figura 1. Algoritmo para avaliação e manejo dos pacientes que não respondem à terapia com IBP



(Modificado de GYAVALI e cols, 2018)

Uma investigação adequada dos sintomas refratários da DRGE deve incluir uma avaliação estrutural do trato gastrointestinal superior, através de endoscopia digestiva alta, uma monitorização ambulatorial do refluxo com pHmetria ou impedâncio-pHmetria esofágica, e se necessário, uma avaliação da função motora do esôfago utilizando-se de manometria esofágica<sup>7</sup>.

### **5.3.1 ESTUDO RADIOLÓGICO CONTRASTADO DO ESÔFAGO**

Não há indicação para realização desse exame no diagnóstico de rotina da DRGE, mas pode ser útil no contexto de disfagia<sup>7</sup>. O estudo radiológico contrastado do esôfago propicia boa avaliação morfológica do órgão e pode evidenciar complicações da DRGE (estenoses e ulcerações) e condições favorecedoras do refluxo (hérnia hiatal e ângulo esôfago-gástrico anormal). Porém, não identifica esofagite e não caracteriza adequadamente o RGE<sup>4</sup>.

### **5.3.2 MANOMETRIA ESOFÁGICA**

A manometria esofágica avalia o tônus pressórico dos esfíncteres do esôfago e a atividade motora do corpo esofágico, porém tem benefício limitado na DRGE refratária<sup>4,7</sup>. Este exame é utilizado para identificar a localização dos esfíncteres do esôfago e posicionar adequadamente os sensores de pHmetria, além de diagnosticar distúrbios motores do esôfago, que podem mudar a orientação terapêutica, como a presença de acalasia, aperistalse e hipocontratilidades muito acentuadas<sup>4</sup>. A manometria também é importante para pacientes que estão considerando a cirurgia anti-refluxo, uma vez que até 40% dos pacientes com disfunção peristáltica pré-operatória apresentam disfagia no pós-operatório<sup>4,7</sup>.

### **5.3.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA**

A Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomenda que todos os pacientes com sintomas persistentes de DRGE, apesar da otimização da terapia com IBP, devem ser submetidos a EDA com biópsias, para descartar EoE e câncer de esôfago<sup>7</sup>. Além disso, a EDA é capaz de avaliar a presença e

o grau de esofagite, sendo considerado o melhor método para tal diagnóstico. Assim como é capaz de caracterizar a presença de complicações da DRGE (estenose, esôfago de Barrett e ulcerações esofágicas), e identificar causas alternativas de sintomas refratários (hérnia hiatal, úlceras pépticas gastroduodenais, neoplasia, esofagite infecciosa, etc)<sup>4</sup>.

#### **5.3.4 PHMETRIA ESOFÁGICA PROLONGADA**

A pHmetria esofágica prolongada avalia a presença e a intensidade do refluxo ácido gastroesofágico; caracteriza o padrão de refluxo (ortostático, supino ou combinado) e relaciona a queixa clínica com o refluxo ácido gastroesofágico<sup>4</sup>. O refluxo é considerado patológico quando o pH intraesofágico se mantém abaixo de 4 por mais de 4% do tempo total da duração do exame<sup>10</sup>. A pHmetria tem excelente sensibilidade (77–100%) e especificidade (85–100%) em pacientes com esofagite erosiva; no entanto, a sensibilidade é menor naqueles que apresentam sintomas de refluxo e exame endoscópico normal (<71%)<sup>1</sup>.

Pode ser realizada por qualquer uma das técnicas disponíveis (cateter ou cápsula de pH sem fio – sistema “Bravo”). Para o exame de pH com cateter, a sonda é passada por via nasal e posicionada 5cm acima do esfíncter esofageano inferior (EEI), com monitoramento do pH realizado de 18 a 24h. Um grande avanço em exames de pH esofágico tem sido o desenvolvimento de um sistema livre de cateter, em que se utiliza uma cápsula de pH sem fio que é fixada na mucosa esofágica. Este método está se tornando o preferido, porque o monitoramento pode ser estendido além de 24h (48-96h), aumentando a probabilidade de detectar a DRGE, além de ser mais confortável para o paciente, pois não limita suas atividades diárias normais<sup>13</sup>.

A pHmetria é indicada nas seguintes situações: pacientes com sintomas típicos de DRGE que não responderam ao tratamento com IBP e que não apresentam esofagite ao exame endoscópico; pacientes com sintomas atípicos extra-esofágicos na ausência de esofagite; pacientes que serão submetidos ao tratamento cirúrgico (funduplicatura) e que apresentam EDA normal, para confirmar a presença de refluxo ácido anormal; e em pacientes com recidiva dos



sintomas no pós operatório<sup>4,13</sup>. Este exame não é capaz de avaliar a presença de esofagite e suas complicações, e nem a ocorrência de refluxo não ácido<sup>4</sup>.

A questão de realizar a monitorização do pH esofágico após a interrupção da terapia com IBP ou durante o uso do medicamento, ainda é controversa, e vários estudos foram realizados para avaliar melhor essa situação. Uma abordagem indicada é que naqueles pacientes com DRGE não comprovada, a pHmetria deve ser realizada sem uso de IBP, e se esta for negativa, que é definida como exposição ao ácido esofágico distal normal e uma associação negativa de sintomas e refluxo, a DRGE é muito improvável<sup>1,5</sup>. Dessa forma, os IBPs devem ser interrompidos e o esforço diagnóstico deve ser dirigido para etiologias não relacionadas à DRGE. Por outro lado, um teste positivo após a cessação do IBP oferece evidências objetivas da DRGE, mas não fornece informações sobre o motivo da falha em responder ao tratamento<sup>1</sup>.

Nos pacientes previamente diagnosticados com refluxo patológico (presença de esofagite, estenose, esôfago de Barrett ou pHmetria com refluxo patológico), o ideal seria a realização da impedância-pHmetria em vigência do uso de IBP, sendo possível identificar aqueles pacientes com supressão ácida inadequada ou com baixa adesão ao tratamento<sup>7</sup>.

### **5.3.5 IMPEDÂNCIO-PHMETRIA ESOFÁGICA**

A impedanciometria intraluminal esofágica é um novo método que possibilita o acompanhamento do movimento anterógrado (transporte das substâncias ingeridas) e do movimento retrógrado (RGE) do conteúdo intraluminal esofágico. Associando-se a impedanciometria com a pHmetria (impedância-pHmetria esofágica), pode-se avaliar o movimento retrógrado do material refluído, caracterizar sua natureza física (líquido, gasoso ou misto) e química (ácido, não-ácido e levemente ácido). Com isso, pode-se verificar a ocorrência de refluxo, se este é líquido, gasoso ou misto e se é ácido ou não-ácido<sup>4</sup>. Estudos recentes, em adultos e crianças, sugerem que a impedância-pHmetria representa o novo padrão-ouro para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico, com uma sensibilidade próxima de 90%<sup>1,14</sup>. Contudo, ressalta-se que a disponibilidade do método na prática clínica ainda é limitada<sup>4</sup>.

Este método deve ser realizado em vigência do uso de IBP. Com isso pode-se avaliar se há refluxo ácido não bloqueado, se os sintomas são decorrentes de refluxo “não ácido” ou se os sintomas não são relacionados com refluxo (ácido e “não ácido”). Mainie et al., estudando pacientes que permaneceram sintomáticos apesar do uso de IBP, por meio de impedâncio-pHmetria, observaram que 11% deles apresentavam sintomas relacionados com refluxo ácido, 37% relacionados com refluxo “não ácido” e em 52% os sintomas não foram relacionados com refluxo<sup>14</sup>. É importante enfatizar a importância de interromper a terapia com IBP em pacientes com sintomas refratários nos quais todos os testes são negativos. Em um estudo recente, após uma avaliação negativa para DRGE que incluiu EDA e impedâncio-pHmetria normais, 42% de 90 pacientes relataram uso continuado de IBP apesar dos resultados negativos<sup>9</sup>. Uma vantagem desse exame é distinguir DRNE daqueles pacientes com pirose funcional e hipersensibilidade ao refluxo, além de ter se mostrado útil na indicação cirúrgica de alguns pacientes com DRGE<sup>4,5</sup>. A impedâncio-pHmetria também foi capaz de demonstrar que o refluxo não ácido está mais associado às manifestações atípicas da DRGE<sup>2</sup>.

## **5.4 TRATAMENTO**

Existem algumas opções de terapias que variam em eficácia, invasividade e acessibilidade para aqueles pacientes que falharam ao tratamento com IBP. A maioria das estratégias terapêuticas tem como alvo um ou mais dos mecanismos subjacentes acima mencionados<sup>7</sup>.

### **5.4.1 MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA**

A modificação do estilo de vida deve ser considerada em todos os pacientes como adjuvante de qualquer tratamento para DRGE. Várias mudanças no estilo de vida têm sido propostas na literatura, mas a maioria delas carece de evidências para apoiar seu uso na prática clínica. Estudos mostram dados inconsistentes sobre o valor do álcool e cessação do tabaco, evitar sucos cítricos, alimentos condimentados, bebidas gaseificadas ou cafeína<sup>5</sup>. Uma metanálise demonstrou que as únicas modificações no estilo de vida que

demonstraram melhorar os sintomas e/ou a inflamação esofágica incluem perda de peso, elevação da cabeceira da cama e evitar refeições noturnas (pelo menos 3 horas antes de dormir)<sup>5,7</sup>.

#### **5.4.2 ESCOLHA DO IBP**

Meta-análises não mostram diferença significativa na eficácia para o alívio dos sintomas entre os diferentes tipos de IBPs no tratamento DRNE e da EE<sup>1</sup>. No entanto, se o motivo da falha do IBP for baixa conformidade, uma possível solução pode estar na escolha do IBP<sup>4</sup>. O dexlansoprazol, por exemplo, emprega uma nova formulação de liberação prolongada que permite a administração de uma dose única diária, qualquer hora do dia, independente do consumo de alimentos<sup>1,7</sup>.

Nos pacientes que são metabolizadores rápidos, vale a pena ressaltar a importância de iniciar um IBP que seja mais independente do metabolismo do *CYP2C19*, seja o esomeprazol ou o rabeprazol, a fim de obter uma supressão ácida eficaz<sup>9</sup>.

#### **5.4.3 ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE HISTAMINA-2 (ARH2s)**

Os ARH2s são frequentemente adicionados à terapia com IBP para controlar os sintomas noturnos da DRGE, já que a secreção ácida noturna é principalmente causada pela histamina e, portanto, é menos responsiva à terapia com IBP<sup>7</sup>. A adição de um ARH2 noturno ao IBP duas vezes ao dia mostrou diminuir o NAB de 64% para 17%, porém é importante reconhecer que os estudos não demonstraram correlação entre a presença de NAB e sintomas noturnos da DRGE naqueles com sintomas refratários<sup>7,10</sup>. Além disso, a taquifilaxia (redução rápida do efeito de um fármaco em doses consecutivas), pode se desenvolver em menos de uma semana, sugerindo que seu uso pode ser de utilidade limitada na DRGE refratária<sup>7</sup>. Alguns estudos acreditam que o uso de ARH2 na hora de dormir pode ser mais benéfico se for administrado conforme demanda ou de forma intermitente em pacientes com sintomas noturnos e com evidência objetiva de refluxo ácido esofágico durante a noite na pHmetria<sup>1</sup>.

#### 5.4.4 PROCINÉTICOS

Agentes procinéticos têm sido propostos para melhorar os sintomas relacionados a DRGE em pacientes que falharam à terapia com IBP, pois atuam em diferentes mecanismos, que incluem: melhora do peristaltismo gástrico e esofágico, aceleração da depuração ácida esofágica, aumento da pressão basal do esfíncter esofágico inferior e melhora do esvaziamento gástrico<sup>5,10</sup>. Contudo, apresentam efeitos colaterais, como fadiga, eventos cardíacos, discinesia e tremor, que limitam o seu uso<sup>7</sup>. Os estudos mostram que seu benefício clínico como único tratamento para DRGE tem sido modesto<sup>5</sup>.

A metoclopramida é um antagonista do receptor D2 de dopamina e um agonista do receptor 5-HT4 de serotonina que aumenta a pressão do EEI e acelera o esvaziamento gástrico. Seu uso é frequentemente limitado por efeitos colaterais, como discinesia tardia, fadiga, letargia, ansiedade e inquietação. O único estudo de metoclopramida para a DRGE refratária descobriu que seu uso com um ARH2 não melhorava os sintomas quando comparado ao ARH2 sozinho. Na prática, na ausência de gastroparesia, não há um papel claro para a metoclopramida na DRGE<sup>1</sup>. Estudos adicionais são necessários para avaliar o uso de metoclopramida em conjunto com um IBP para DRGE refratária ao IBP<sup>7</sup>.

A domperidona, outro antagonista da dopamina, não atravessa a barreira hematoencefálica e tem menos efeitos colaterais<sup>10</sup>. Em um estudo randomizado duplo-cego, a domperidona 10 mg três vezes ao dia associada ao omeprazol duas vezes ao dia proporcionou alívio dos sintomas superior em comparação com OME sozinho (7,5 vs 4,6); no entanto, a escala de frequência de sintomas pós-tratamento foi idêntica entre os grupos (19,3 vs. 19,3)<sup>8</sup>. A domperidona não é aprovada pelo FDA para o tratamento da DRGE<sup>1</sup>.

A cisaprida é um agonista 5HT4 que aumenta a pressão esofágica, aumenta a depuração do ácido esofágico e promove o esvaziamento gástrico<sup>7</sup>. Em um ensaio clínico, a cisaprida em conjunto com um ARH2 foi superior ao ARH2 sozinho para o tratamento dos sintomas de azia. No entanto, a adição de cisaprida ao omeprazol não parece melhorar o controle dos sintomas<sup>7,15</sup>. A cisaprida foi removida do mercado devido a complicações cardíacas graves, incluindo prolongamento do intervalo QT, arritmia e morte<sup>7,13</sup>.

#### **5.4.5 INIBIDORES DO RELAXAMENTO TRANSITÓRIO DO ESFÍNCTER ESOFAGEANO INFERIOR**

Em pacientes com DRGE, o baclofeno, um agonista do receptor GABA-B, demonstrou diminuir o relaxamento transitório do EEI em 40%, aumentar a pressão do EEI e reduzir a taxa de eventos de refluxo, independentemente da sua acidez<sup>7,10</sup>. Um pequeno estudo de pacientes com DRGE confirmada e sintomas persistentes, apesar do tratamento com IBP, constatou que a adição de 10 mg de baclofeno três vezes ao dia leva a uma redução significativa nos episódios de refluxo duodenogástrico e melhora dos sintomas, podendo ser uma opção farmacológica naqueles pacientes que apresentam refluxo “não ácido” e refluxo ácido persistente apesar da terapia com IBP<sup>7,10</sup>. Porém, o baclofeno apresenta efeitos colaterais como tontura, fraqueza e fadiga, que limitam o seu uso<sup>7</sup>. Não há estudos de longo prazo publicados sobre a eficácia do baclofeno na DRGE e o seu uso não é aprovado pelo FDA para o tratamento dessa doença<sup>1</sup>. Infelizmente, ensaios clínicos controlados de alta qualidade são necessários para demonstrar a sua eficácia em pacientes com sintomas refratários<sup>10</sup>.

#### **5.4.6 NEUROMODULADORES**

A terapia moduladora da dor visceral tornou-se uma opção atraente para pacientes com sintomas refratários da DRGE em uso de IBP, particularmente naqueles com hipersensibilidade esofágica ao ácido ou pirose funcional. Há evidências de que ADTs, ISRS e trazodona podem ter um efeito benéfico nesses pacientes, sendo utilizados em doses que não alteram o humor<sup>10</sup>.

Acredita-se que esses agentes conferem analgesia visceral, agindo no sistema nervoso central e/ou no nível sensorial aferente<sup>7,10</sup>. Os dados são mais fortes para a eficácia dos ISRSs na hipersensibilidade esofágica ao ácido e na pirose funcional<sup>7</sup>. Em um estudo randomizado e controlado de pacientes com sintomas refratários de DRGE e hipersensibilidade esofágica ao ácido, o citalopram 20 mg por dia foi superior ao placebo na melhora da regurgitação, azia e dor torácica<sup>7,10</sup>. Um estudo de 144 pacientes com DRGE refratária e EDA normal descobriu que a fluoxetina, em comparação com placebo e omeprazol,

levou a maiores reduções na pirose, e foi particularmente eficaz em pacientes com pirose funcional e hipersensibilidade ao esôfago. Ensaios controlados com nortriptilina mostraram que pacientes com sintoma de azia não suportam o seu uso, embora o uso de ADTs em indivíduos saudáveis sugiram que eles possam diminuir a hipersensibilidade esofágica. A trazodona, um antagonista da serotonina e inibidor da recaptação, também tem sido eficaz no alívio da dor torácica, disfagia, azia e regurgitação secundária a anormalidades na contração esofágica<sup>7</sup>.

#### **5.4.7 ALGINATOS**

Alginatos, ou polissacarídeos aniônicos, como o Gaviscon<sup>®</sup>, localizam-se na bolsa ácida, onde se precipitam em um gel viscoso de baixa densidade e pH neutro, que flutua sobre a superfície do conteúdo estomacal e impede o refluxo ácido, além de deslocar ou eliminar a “bolsa ácida”<sup>5,7</sup>. Dessa forma, pode ser utilizado em pacientes com azia refratária, que apresentam refluxo ácido no teste de pH esofágico apesar do uso de IBP duas vezes ao dia. Em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, incluindo 134 pacientes com sintomas de DRGE refratária apesar do tratamento com IBP uma vez ao dia, o uso de alginato como terapia adicional diminuiu a gravidade e a frequência de azia, a frequência de regurgitação e o número de dias com sintomas noturnos<sup>15</sup>.

#### **5.4.8 FUNDOPLICATURA LAPAROSCÓPICA**

O principal tratamento cirúrgico da DRGE consiste na fundoplicatura laparoscópica, e se necessário, a correção de hérnia hiatal concomitante. Embora diversas variações da fundoplicatura tenham sido descritas, a fundoplicatura laparoscópica de Nissen é mais amplamente aceita nos Estados Unidos devido à eficácia e durabilidade a longo prazo<sup>16</sup>. As principais indicações de tratamento cirúrgico são: intolerância à terapia medicamentosa; sintomas refratários, apesar do tratamento adequado; pacientes que querem evitar o uso prolongado de IBP, apesar do tratamento bem-sucedido; pacientes com DRGE e sintomas atípicos de difícil manejo; pacientes que apresentam uma grande

hérnia de hiato (> 3cm); e pacientes que apresentam complicações decorrentes do refluxo, como esofagite ou estenose<sup>1,7,5</sup>.

Embora algumas séries de casos tenham mostrado que a cirurgia antirrefluxo melhora os sintomas em pacientes com DRGE refratária, estudos controlados maiores sugerem que a cirurgia é principalmente efetiva para pacientes com história de resposta parcial ou completa à terapia com IBP. Os resultados da cirurgia também são superiores para pacientes com sintomas típicos que apresentam evidências objetivas de refluxo ácido<sup>7</sup>.

Os principais riscos ou complicações do tratamento cirúrgico incluem a disfagia, dispepsia, recorrência dos sintomas e necessidade de reoperação e de uso de medicação anti-secretora. A eficácia da fundoplicatura laparoscópica diminui com o tempo, principalmente após 10 anos de cirurgia. Aproximadamente um em cada três pacientes apresenta recidiva dos sintomas, e um em cada cinco pacientes necessita de medicação antsecretora<sup>17</sup>.

É fundamental a realização da manometria esofágica antes de indicar o tratamento cirúrgico, uma vez que pacientes que apresentam distúrbios motores esofágicos podem complicar com disfagia importante no pós operatório<sup>13</sup>.

Dessa forma, para obter melhores resultados no tratamento cirúrgico é necessária uma seleção cuidadosa dos pacientes, uma avaliação minuciosa dos sintomas e do monitoramento do refluxo<sup>7,16</sup>.

#### **5.4.9 BY PASS GÁSTRICO**

O manejo cirúrgico da DRGE em pacientes obesos representa um desafio. Obesidade e DRGE estão intimamente relacionados, e dessa forma, a cirurgia bariátrica deve ser fortemente considerada nos pacientes obesos com sintomas refratários da doença e que preenchem algumas qualificações da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Esses critérios incluem com IMC  $\geq 40$ , IMC  $\geq 35$  e pelo menos duas comorbidades relacionadas à obesidade (diabetes tipo II, hipertensão, apneia do sono e outros distúrbios respiratórios, doença hepática gordurosa não alcoólica, osteoartrite, dislipidemia, doença cardíaca ou incapacidade de atingir um peso saudável ou perda sustentada com esforços anteriores de perda de peso). Os pacientes com hérnia hiatal conhecida e IMC  $\geq 30$  também devem ser considerados para cirurgia

bariátrica e aconselhados sobre os benefícios e riscos desta abordagem. O bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux demonstrou ser a cirurgia bariátrica mais eficaz para melhora dos sintomas relacionados à DRGE, pois essa técnica é capaz de proporcionar uma perda maior do excesso de peso<sup>16</sup>. Um grande estudo de caso-controle demonstrou uma redução de 40% nos sintomas frequentes de DRGE em mulheres que reduziram seu IMC em 3,5 ou mais em comparação aos controles<sup>1</sup>.

#### **5.4.10 AUMENTO MAGNÉTICO DO TÔNUS DO ESFÍNCTER**

O sistema LINX<sup>®</sup>, é um dispositivo de aumento magnético composto por um anel circular de esferas magnéticas que é implantado laparoscopicamente na junção esofagogástrica, com o objetivo de aumentar o tônus do EEI<sup>16</sup>. Foi aprovado pelo FDA em 2012 para sintomas graves e refratários da DRGE que não respondem a outros tratamentos. Os dados são limitados a séries de casos de curto prazo, mas múltiplos estudos prospectivos demonstraram a segurança e eficácia de LINX<sup>®</sup>, no tratamento de pacientes com sintomas refratários de DRGE<sup>7</sup>. O seu uso, no entanto, é menos versátil quando comparado à funduplicatura laparoscópica, pois não é indicado para pacientes com EE grave ou hérnia hiatal de grande porte<sup>17</sup>.

#### **5.4.11 TERAPIA DE ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA**

O implante laparoscópico de eletrodos no EEI é um novo procedimento para DRGE refratária. Os eletrodos são colocados anteriormente no esôfago, na junção esofagogástrica, e o gerador é implantado na parede abdominal<sup>16</sup>. A estimulação do EEI em pacientes com DRGE demonstrou aumentar a pressão do EEI em repouso sem afetar o peristaltismo ou o seu relaxamento. Embora estudos demonstrem que a terapia de estimulação elétrica é segura e eficaz para a DRGE refratária em acompanhamentos de 1 a 2 anos, os dados são restritos a séries de casos de curto prazo e estudos abertos, e pesquisas adicionais sobre o mecanismo de ação são necessárias. Está sendo avaliado em pacientes com



DRGE que respondem parcialmente ao IBP e que têm hérnia hiatal  $\leq 3$  cm e esofagite erosiva grau A ou B<sup>7</sup>. Essa tecnologia não foi aprovada pelo FDA<sup>16</sup>.

#### 5.4.12 PROCEDIMENTOS ENDOSCÓPICOS

A busca por abordagens menos invasivas para o tratamento da DRGE refratária levou ao desenvolvimento de novas tecnologias, porém poucas são usadas de forma consistente devido à falta de evidências a longo prazo<sup>16</sup>.

O sistema Stretta<sup>®</sup> fornece energia de radiofrequência para a camada muscular do EEI, levando ao aumento da pressão basal e redução da sua complacência, conforme mostrado na figura 2. A Stretta<sup>®</sup> demonstrou melhorar a barreira antirrefluxo, bem como diminuir o volume de refluxo e exposição esofágica ao ácido. Em um estudo aberto recente de Stretta<sup>®</sup>, 72% dos pacientes com DRGE refratária mostraram normalização dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde da DRGE, e 41% relataram descontinuação completa da terapia com IBP nos 10 anos seguintes. No entanto, os dados são mistos, com uma recente revisão sistemática não mostrando benefício significativo em relação ao placebo<sup>7</sup>.

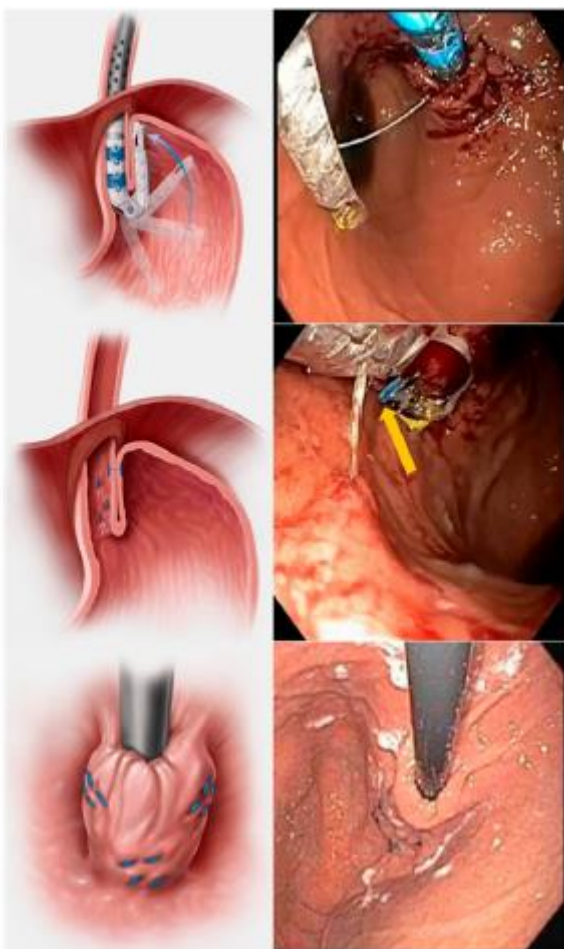
O dispositivo EsophyX<sup>®</sup> utiliza um mecanismo de apreensão de tecido e um sistema próprio de grampeamento que é passado por um endoscópio padrão, permitindo a criação de uma fundoplicatura transoral (TIF) a nível da junção esofagogástrica<sup>7,16</sup>, conforme demonstrado na figura 3. Dados limitados de longo prazo sugerem que a TIF pode ser eficaz para o controle dos sintomas e para redução do uso de IBP por 2 a 6 anos. Não há evidências de que ela seja mais eficaz do que a fundoplicatura laparoscópica à Nissen, mas dois estudos recentes demonstraram que é superior à terapia com IBP em altas doses para controlar a pirose e a regurgitação nos 6 meses de seguimento<sup>7</sup>.

Figura 2. Tratamento da junção esofagogástrica com o sistema Stretta<sup>®</sup>



(KATHMAN e cols, 2017)

Figura 3. Fundoplicatura transoral com o Dispositivo EsophyX®



(KATHMAN e cols, 2017)

#### 5.4.13 TRATAMENTO PSICOLÓGICO

Várias modalidades de tratamento psicológico, como terapia cognitivo-comportamental, hipnoterapia, biofeedback e técnicas de relaxamento muscular, demonstraram melhorar a DRGE como monoterapia ou em combinação com o

tratamento medicamentoso ou cirúrgico. A acupuntura também tem se mostrado eficaz no controle dos sintomas de pacientes com DRGE que falharam em responder a dose padrão de IBP<sup>7</sup>. Essas modalidades de tratamentos são recomendadas principalmente para aqueles pacientes que apresentam pobre correlação de sintomas com eventos de refluxo ácido, além de um alto nível de ansiedade e depressão em comparação com aqueles pacientes que demonstram uma estreita correlação entre sintomas e eventos de refluxo ácido<sup>10,18</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

A DRGE refratária ao IBP é um problema comum que afeta uma grande porcentagem de pacientes com DRGE e se tornou um desafio crescente para os gastroenterologistas. Os pacientes devem ser avaliados quanto a mecanismos que podem levar à falha do IBP e podem requerer avaliação adicional para investigar outras doenças. Existem algumas opções de intervenções farmacológicas e de procedimentos endoscópicos e cirúrgicos, que devem ser selecionadas com base no mecanismo responsável pela falha do IBP. Os estudos mostram eficácia limitada das terapias medicamentosas disponíveis como tratamento médico adjuvante na DRGE refratária ao uso de IBP, e outras pesquisas sobre o uso de novos medicamentos estão em andamento. Em relação aos novos procedimentos disponíveis, são necessários mais estudos a longo prazo e de alta qualidade para determinar a sua segurança e eficácia.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-28.
2. Moraes-Filho JPP, Navarro-Rodrigues T, Barbuti R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol*. 2010;47:99-115.
3. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines - GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51(6):467-78.
4. Nasi A, Moraes-Filho JPP, Ceconello I. Doença do Refluxo Gastroesofágico: revisão ampliada. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(4):334-41.
5. Hussain ZH, Henderson EE, Maradey-Romero C, et al. The Proton Pump Inhibitor Non-Responder: A Clinical Conundrum. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(106):1-11.
6. Triadafilopoulos G, Clarke JO, Hawn M. Precision GERD management for the 21st century. *Diseases of the esophagus*. 2017;30:1-6.
7. Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;11:119-34.
8. Moraes-Filho JPP. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(4):296-301
9. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, et al. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the Esophagus*. 2017;30:1–18.
10. Ates F, Francis DO, Vaezi MF. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;8(6): 657–667.
11. Romãozinho JM. “Acid Pocket” and its implications in the pathogenesis and pharmacological therapy of gastroesophageal reflux disease. *GE J Port Gastreenterol*. 2014;21(1):3-4.
12. Gyavali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2):302-318

13. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran – Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado. 9ª Edição. Elsevier;2013.
14. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006;55(10):1398-402.
15. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, et al. Management of refractory typical GERD symptoms. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016:1-14
16. Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(9):1544-1552.
17. Hillman L, Yadlapati R, Whitsett M, et al. Review of antireflux procedures for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2017;30(9):1-14.
18. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):980-986.